

右美托咪定复合依托咪酯对老年大鼠肝部分切除诱导术后认知功能障碍的改善作用

李琳¹, 韩继成^{2*}, 杨旭芳^{3*}, 赵琳琳¹, 林礼强⁴, 王鹏宇¹, 李艺明¹, 刘琳琳¹

1. 牡丹江医学院 研究生学院, 黑龙江 牡丹江 157011
2. 牡丹江医学院红旗医院 麻醉科, 黑龙江 牡丹江 157011
3. 牡丹江医学院 病理生理教研室, 黑龙江 牡丹江 157011
4. 牡丹江医学院 基础医学院, 黑龙江 牡丹江 157011

摘要: **目的** 探究右美托咪定复合依托咪酯对全麻老年大鼠肝部分切除术后认知功能障碍的改善作用。**方法** 雄性大鼠随机分为对照组、模型组、右美托咪定组、依托咪酯组、右美托咪定复合依托咪酯组, 每组 12 只。2%异氟烷麻醉后, 行气管插管机械通气, 持续吸入 1.5%异氟烷。右美托咪定组麻醉诱导给予 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定 10 min 静注完毕, 依托咪酯组麻醉诱导给予 1.20 mg/kg 依托咪酯静注, 依托咪酯复合右美托咪定组麻醉诱导静注 1.20 mg/kg 依托咪酯和 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定(10 min 静注完毕), 模型组全麻气管插管不给予任何静脉麻醉药物, 对照组不给予任何处理。实验组和模型组分别在全麻气管插管药物诱导后行肝部分切除术, 造术后认知功能障碍的模型, 对照组不予任何处理。术前 1 d、术后 1~5 d 进行 Morris 水迷宫实验, 术后第 6 天进行空间探索测试记忆能力。取术前 1 d、术后 1、3、5 d 大鼠尾静脉血样, 采用酶联免疫测定 IL-6 水平。**结果** 与模型组比较, 右美托咪定组、依托咪酯组、依托咪酯复合右美托咪定组的潜伏期显著缩短 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 右美托咪定组、依托咪酯复合右美托咪定组穿越平台次数显著增加 ($P < 0.01$), 目标象限停留时间比显著增加 ($P < 0.01$), IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定复合依托咪酯可降低老年大鼠肝部分切除术后炎症因子水平, 改善其术后认知功能。

关键词: 右美托咪定; 依托咪酯; 术后认知功能障碍; Morris 水迷宫实验; IL-6

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)06-0987-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.006

Improvement of dexmedetomidine combined with etomidate on postoperative cognitive dysfunction induced by partial hepatectomy in aged rats

LI Lin¹, HAN Ji-cheng², YANG Xu-fang³, ZHAO Lin-lin¹, LIN Li-qiang⁴, WANG Peng-yu¹, LI Yi-ming¹, LIU Lin-lin¹

1. Postgraduate College, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, China
2. Department of Anesthesiology, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 57011, China
3. Department of Pathophysiology, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, China
4. Basic Medical College, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, China

Abstract: Objective To explore the effects of dexmedetomidine combined with etomidate on cognition dysfunction in aged rats rats after partial hepatectomy. **Methods** Male rats were randomly divided into control group, model group, dexmedetomidine group, etomidate group, and dexmedetomidine combined with etomidate group, and each group had 12 rats. After 2% isoflurane anesthesia and the trachea was intubated and mechanically ventilated, 1.5% isoflurane was continuously inhaled. Rats in dexmedetomidine group were iv administered with 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine within 10 min. Rats in etomidate group were iv administered with 1.20 mg/kg

收稿日期: 2017-01-17

基金项目: 牡丹江医学院研究生创新科研基金项目(2014YJSCX-16)

作者简介: 李琳(1990—), 女, 硕士生, 研究方向为麻醉与术后认知功能障碍。Tel: (0453)6602105 E-mail: 18604530366@163.com

*通信作者 韩继成, 男, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。Tel: (0453)6582800 Email: hanjicheng@sohu.com

杨旭芳, 女, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师。Tel: 18746330825 E-mail: 2894631959@qq.com

etomidate. Animals in combination group were iv administered with 1.20 mg/kg etomidate and 6 μ g/kg dexmedetomidine within 10 min. Experimental groups and model group were treated with partial hepatectomy to establish postoperative cognitive dysfunction models after induction of tracheal intubation drug. The control group was not given any treatment. Morris water maze test was performed 1 d before operation and 1 to 5 d after operation. The memory ability was explored on the 6th day after operation. The serum levels of IL-6 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the model group, the latent periods in dexmedetomidine group, etomidate group, and combination group were significantly shortened ($P < 0.05$). Compared with the model group, the number of crossing platforms in dexmedetomidine group and combination group were significantly increased ($P < 0.01$), and the percentage of residence times in target quadrant were significantly increased ($P < 0.01$), and the levels of IL-6 were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with etomidate can reduce the level of inflammatory factors after partial hepatectomy in aged rats and improve its postoperative cognitive function.

Key words: dexmedetomidine; etomidate; postoperative cognitive dysfunction; Morris water maze test; IL-6

术后认知功能障碍是指术后记忆力、学习能力、认知能力等功能受到一过性甚至永久性的损伤,出现社会活动能力等临床表现的减退^[1]。术后认知功能障碍发生的机制至今未明确,影响其发生发展的因素较多,如年龄、创伤、应激、麻醉药物、低血压等。当今对于术后认知功能障碍的发生机制倾向于应激和创伤所引起的炎症反应,认为一定炎症介质的释放与术后认知功能障碍的产生有相关性^[2]。右美托咪定是一种选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,有镇静、抗交感等作用。研究表明右美托咪定通过对脑部的保护,减轻认知功能的损害,减少术后认知功能障碍的发生^[3]。依托咪酯是作用于中枢神经系统 GABA_A 受体的静脉麻醉药物,对大鼠空间学习记忆能力有影响^[4],但其起效快、作用时间短,对循环影响小,常应用于老年患者的麻醉。研究发现右美托咪定在各种脏器以及大鼠脓毒症的模型中存在明显的抗炎作用^[5-7]。因此本实验通过观察右美托咪定复合依托咪酯的诱导方式来探索对老年大鼠肝部分切除诱导术后认知功能障碍的影响,为临床应用提供参考。

1 材料

1.1 实验材料

盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格 200 μ g/支,批号 15090832),依托咪酯脂肪乳(江苏恩华药业集团有限公司,规格 20 mg/支,批号 20150407)。Rat IL-6 ELISA 试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司。

DW-2000 型小型动物呼吸机(上海嘉鹏科技有限公司),Morris 水迷宫视频分析系统(北京众实迪创科技发展有限公司),SANYO MDF-436 低温冰箱,GBB-16 37 $^{\circ}$ C CO₂ 孵箱(上海 Heraeus 公司)。

1.2 实验动物

选择健康雄性大鼠 60 只,18~24 个月,体质量 400~500 g,由牡丹江医学院实验动物中心提供,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产合格证号 SCXK(京)2012-0001,饲养于 SPF 级动物房,保持室温 18~24 $^{\circ}$ C,黑白周期为 12 h,自由摄食饮水。经牡丹江医学院红旗医院伦理委员会许可,操作符合实验动物伦理学要求。

2 方法

2.1 实验分组

60 只 SD 大鼠进行初步筛查,确认无肿瘤和明显行为异常后,随机分为对照组、模型组、右美托咪定组、依托咪酯组、右美托咪定复合依托咪酯组,每组 12 只,建立老年大鼠肝部分切除的模型,通过全麻气管插管进行。

2.2 模型制备

术前禁食 12 h,自由饮水,除对照组外其他 4 组分别在麻醉诱导后 30 min 后进行肝部分切除。诱导后,将大鼠仰卧于一次性无菌垫下,消毒备皮后,于剑突下缘向下行 3 cm 纵行切口,游离肝脏左叶,沿肝左叶向根部探查并结扎,切除肝左叶。以 2% 利多卡因浸润切口,丝线缝合,全过程无菌操作。控制手术时间在 30 min 之内完成。术毕注意大鼠的通气 and 保温,待大鼠恢复后放回饲养笼分别饲养,术后连续 3 d im 青霉素 20 万 U 防止感染^[8-9]。5 组大鼠术后模型组、依托咪酯组分别有 3、2 例死亡,故对照组大鼠 12 只、模型组 9 只、右美托咪定组 12 只、依托咪酯组 10 只、右美托咪定复合依托咪酯组 12 只。

2.3 麻醉诱导

根据美国食品与药物管理局(FDA)建议使用体表面积标准化在实验动物和人类之间进行剂量转

换计算^[10]。由于大鼠单位体表面积约为人体的6倍，所以正常临床右美托咪定镇静的常用给药方案是负荷剂量 1.0 μg/kg (时间≥10 min)，所以动物实验给予 6.0 μg/kg (时间≥10 min)，依托咪酯诱导剂量为 0.2 mg/kg，因此给予大鼠 iv 1.2 mg/kg。5组均采用吸入麻醉即以 2%七氟烷麻醉后，行气管插管机械通气，持续吸入 1.5%~2%七氟烷。右美托咪定组麻醉诱导给予 6 μg/kg 右美托咪定 10 min 静注完毕^[11]，依托咪酯组麻醉诱导给予 1.20 mg/kg 依托咪酯静注^[12]，依托咪酯复合右美托咪定组麻醉诱导静注 1.20 mg/kg 依托咪酯和 6 μg/kg 右美托咪定 (10 min 静注完毕)，模型组全麻气管插管不给予任何静脉麻醉药物，对照组不给予任何处理。

2.4 学习记忆功能测试

学习记忆功能测试即水迷宫测试。水迷宫为圆柱型水池，直径 120 cm、高 50 cm、直径 10 cm 的圆柱平台构成，水平面高于平台 1 cm，各组大鼠于术前 1 d、术后 1~5 d 行水迷宫定位航行实验，术前 1 d 将老年大鼠放入水迷宫中游泳令其找平台 120 s，熟悉环境。没有找到平台引导其上台，并在台上停留 30 s，将不会游泳的老年大鼠不作为实验鼠。手术 24 h 后进行水迷宫测试，测试时间固定在 9:00 开始，每次将老年大鼠从各象限随机背向池壁放入水中，记录在 120 s 内游泳的时间和运动轨迹。爬上平台停留 5 s 以上，即找到平台，从放入水池到找到平台的时间记为逃避潜伏期。如果超过 120 s 仍未找到平台则将老年大鼠引导至平台上并停留 30 s，逃避潜伏期记为 120 s，然后这只大鼠当天不再重复测试，记录成绩的平均值反映当日的学习能力，逃避潜伏期越长，学习能力越差。

第 6 天行空间探索实验。撤去平台，选定与平台区域相对应的象限任意固定一点入水，记录 120 s 内在目标象限探索时间和准确穿越平台的次数，目标象限停留时间比反映其记忆功能。百分比越低，穿越平台次数越少，记忆功能越差。整个实验过程中，实验室内光线程度、物品摆放始终不变，测试时环境保持安静，排除参照物的干扰^[13]。

2.5 炎性指标检测

于术前 1 d 及术后 1、3、5 d 内眦静脉取血 1 mL，采用 ELISA 法测定血清中 IL-6 水平。血液置于 EDTA 真空抗凝管中，30 min 内以 3 000 r/min 低速高速离心分离血浆，取上清液-70 °C 冷藏待测。样本备齐后，操作严格参照试剂盒说明进行。

2.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析，比较采用重复测量设计的方差分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，空间探索实验所测目标象限停留时间比和穿越平台次数采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 定位航行试验

除对照组外，与术前 1 d 相比其他 5 个时点潜伏期都显著延长 ($P < 0.001$)。与对照组比较，模型组潜伏期显著延长 ($P < 0.001$)。与模型组比较，右美托咪定组、依托咪酯组、依托咪酯复合右美托咪定组的潜伏期显著缩短 ($P < 0.05$)，见表 1。

3.2 空间探索试验

3.2.1 穿越平台次数 与对照组比较，模型组穿越平台次数显著减少 ($P < 0.001$)，与模型组比较，右美托咪定组、依托咪酯复合右美托咪定组穿越平台次数显著增加 ($P < 0.01$)，见表 2。

表 1 逃避潜伏期 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Escape latency ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/ (μg·kg ⁻¹)	逃避潜伏期/s					
			术前 1 d	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d	术后 4 d	术后 5 d
对照	12	—	57.8±4.9	49.0±4.0	50.9±4.3	47.6±4.3	45.3±4.6	43.2±3.9
模型	10	—	56.7±5.3	112.1±13.2 ^{####}	110.8±15.2 ^{####}	110.2±15.6 ^{####}	107.3±15.7 ^{####}	104.7±17.0 ^{####}
右美托咪定	12	1 200	56.1±5.0	88.2±8.4 ^{###▲}	86.4±16.6 ^{###▲}	80.2±11.4 ^{###▲}	77.9±14.8 ^{###▲}	74.8±14.3 ^{###▲}
依托咪酯	9	6	55.9±5.7	95.6±15.4 ^{###▲}	89.7±7.0 ^{###}	93.2±16.0 ^{###▲}	88.0±16.8 ^{###}	84.5±16.6 ^{###▲}
依托咪酯复合 右美托咪定	12	6+1 200	56.6±5.1	86.3±12.8 ^{###▲}	73.2±5.0 ^{###▲}	76.3±10.6 ^{###▲}	73.4±12.2 ^{###▲}	68.3±12.0 ^{###▲}

与同组术前 1 d 比较: ^{###} $P < 0.001$; 与对照组同期比较: ^{***} $P < 0.001$; 与模型组同期比较: [▲] $P < 0.05$

^{####} $P < 0.001$ vs 1 d before surgery in the same group, ^{***} $P < 0.001$ vs control group in the same period; [▲] $P < 0.05$ vs model group in the same period

表 2 穿越平台次数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Cross number of platforms ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	穿越平台次数/次
对照	12	—	7.08 ± 1.04
模型	10	—	2.60 ± 0.92***
右美托咪定	12	6	5.58 ± 0.95▲▲
依托咪酯	9	1 200	3.73 ± 1.29
右美托咪定复 合依托咪酯	12	6+1 200	6.25 ± 1.01▲▲

与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ▲▲ $P < 0.01$

*** $P < 0.001$ vs control group; ▲▲ $P < 0.01$ vs model group

3.2.2 目标象限停留时间比 与对照组比较, 模型组目标象限停留时间比显著减少 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 右美托咪定组、依托咪酯复合右美托咪定组目标象限停留时间比显著增加 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 目标象限停留时间比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Percentage of target quadrant dwell time ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	停留时间比/%
对照	12	—	66.64 ± 3.83
模型	10	—	36.79 ± 10.69**
右美托咪定	12	6	54.15 ± 10.58▲▲
依托咪酯	9	1 200	42.21 ± 11.39
右美托咪定复 合依托咪酯	12	6+1 200	59.18 ± 10.50▲▲

与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ▲▲ $P < 0.01$

*** $P < 0.001$ vs control group; ▲▲ $P < 0.01$ vs model group

3.3 血清 IL-6 水平的变化

与术前 1 d 比较, 除对照组外, 其他组术后 1、3、5 d IL-6 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 模型组术后 1、3、5 d IL-6 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 右美托咪定组、依托咪酯复合右美托咪定组 IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 大鼠术后各时点 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on IL-6 at each time after operation in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	IL-6/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)			
			术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
对照	12	—	51.83 ± 11.63	52.79 ± 11.54	52.41 ± 11.38	51.37 ± 10.32
模型	10	—	50.26 ± 10.11	136.70 ± 13.57**	149.98 ± 13.42**	134.16 ± 12.53**
右美托咪定	12	6	51.34 ± 10.48	115.03 ± 10.58#▲	110.62 ± 11.01***▲	100.78 ± 11.32**▲
依托咪酯	9	1 200	50.23 ± 10.65	120.56 ± 12.45#	131.43 ± 16.78#	122.17 ± 13.29#
右美托咪定复 合依托咪酯	12	6+1 200	50.67 ± 10.67	103.29 ± 10.57**▲	111.00 ± 11.49**▲	98.74 ± 11.21**▲

与同组术前 1 d 比较: # $P < 0.05$; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: ▲ $P < 0.05$

$P < 0.05$ vs 1 d before surgery in the same group; * $P < 0.05$ vs control group; ▲ $P < 0.05$ vs model group

4 讨论

术后认知功能障碍发生机制不明确, 可能与创伤、应激、手术、炎症反应、个体差异、教育程度、麻醉药物、低血压等因素有一定关系。研究证明, 雌激素具有一定的抗炎作用, 为了避免雌激素对炎症介质的影响, 实验中选取老年雄性大鼠。

在本研究中, 首先对老年大鼠进行肝部分切除术, 肝部分切除术为术后认知功能障碍的一种造模方法^[12], 对于肝部分切除术后大鼠可能有可逆或短暂的术后认知功能障碍发生, 然后选择水迷宫测试大鼠空间探索来检测其认知功能。Morris 水迷宫是 1981 年由英国心理学家 Morris^[14]设计并应用于脑学习记忆机制的研究, 是目前比较公认的评价啮齿

类动物学习记忆的一种实验手段。Morris 水迷宫实验强迫实验动物学习寻找隐藏在水中的平台, 测试实验动物对空间位置觉和方向觉的学习记忆能力, 实验动物主要是大鼠。定位航行共测量几天, 国内以 4 d 的程序较为多见^[15]。王俊亚等^[16]认为 4 d; 武强等^[17]认为 6 d。为了检测大鼠术后 1~5 d 的 IL-6 水平, 本实验选择 6 d。大鼠单次游泳时间的选择有文献报告以 60 s 居多^[18]。王俊亚等认为 120 s^[16]。胡镜清等^[19]认为有统计结果显示大鼠在 60~120 s 找到平台次数的比例只占其找到平台次数的 5%, 在统计结果上只是小概率事件, 所以认为最大潜伏期选 60 s 或 120 s 无差异。所以为了更好地观察, 本实验选择 120 s。所以, 本研究着重从行为学、炎

症介质变化等方面进行观察研究。

选择依托咪酯是因为其对循环功能影响轻微，并且依托咪酯可以降低脑代谢，所以常用于老年患者的麻醉，而右美托咪定有抗交感的作用，从而达到血流动力学的稳定^[20]，而且右美托咪定和依托咪酯对大脑均有一定的保护作用^[21-22]。从分子生物学结果来看，依托咪酯单次注射可明显减少脓毒症小鼠血清 IL-6 的水平，减少炎症反应^[23]。有研究发现，炎性细胞因子 IL-6 与术后认知功能障碍的产生有相关性^[24]，而且右美托咪定可通过抑制术后早期 IL-6 的分泌来调节认知功能^[25-26]。本研究表明，右美托咪定组和依托咪酯复合右美托咪定组术后 IL-6 水平明显低于依托咪酯组，说明右美托咪定可以抑制炎症介质的产生，减轻炎症反应对中枢神经系统的损伤，降低术后认知功能障碍的发生。组内比较右美托咪定组与依托咪酯复合右美托咪定组炎症介质 IL-6 水平，术后与术前无显著差异，提示右美托咪定可以调控炎症反应，抑制炎症介质的产生，而依托咪酯组术后比术前 IL-6 水平升高，说明依托咪酯不能抑制炎症反应，本研究与上述研究一致。然而，有些大鼠术后认知功能障碍的发生是短暂的，症状随着时间的推移逐渐减退乃至消失。但是临床上不可以在诱导期只单独应用右美托咪定，因其不能完全镇痛镇静，在诱导期会出现插管反应，而本实验的不足之处在于没有时刻监测大鼠的血压心率，因为有创的动脉穿刺对后续大鼠水迷宫实验的感染机率较大，干扰较大，所以介于此原因没有监测大鼠术中的血压和心率，但是临床单独应用右美托咪定作为诱导期的镇静药物是不可行的，所以两者的复合更可以为临床提供新的方法及思路。

从行为学结果上来看，术后采用 Morris 水迷宫实验测试大鼠学习记忆能力，各组与对照组比较，游泳速度无明显变化（游泳速度是用来评判疼痛程度、运动功能障碍引起的潜伏期改变），表明术后疼痛没有干扰水迷宫的测试结果。在术后 1~5 d 的定位航行测试中，依托咪酯组大鼠潜伏期时间延长，术后第 6 天空间探索实验，目标象限停留时间比、穿越平台次数显著减少，使其术后认知功能障碍的发生风险增加，而应用右美托咪定的实验组术后潜伏期、目标象限停留时间比、穿越平台次数也比未用右美托咪定组的高，说明给予右美托咪定有一定的效果，术后老年大鼠的死亡率也显著降低，可能与炎症反应有一定关系。麻醉诱导中，明显发现给

予右美托咪定的老年大鼠呼吸频率减慢，心率降低，说明与右美托咪定抗交感作用有关，通过减少心肌做功、降低心肌耗氧量，起到心肌保护作用，故在临床上给予一定量的右美托咪定更适合老年心肌缺血病人的麻醉。

本实验结果表明，麻醉诱导中给予右美托咪定能够抑制炎症反应，减轻炎症因子对中枢神经系统的损害，降低术后认知功能障碍的发生，但综合临床应用角度来讲，两者可以更有利地提高术后生存状态和生活质量。

综上所述，右美托咪定复合依托咪酯诱导麻醉能够减少老年大鼠术后认知功能障碍的发生率，降低应激炎症的反应，提高术后生存的质量。

参考文献

- [1] Yu M S, Kim J Y, Kim H Y. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces remifentanyl induced cough [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 60(6): 403-407.
- [2] Kalb A, Von Haefen C, Sifringer M, et al. Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and -degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62679.
- [3] 李跃祥, 戴华春. 右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能障碍的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(10): 964-967.
- [4] 刘涛. 依托咪酯对大鼠空间学习记忆能力及海马 CA1 区 LTD 的影响研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014.
- [5] Koca U, Olguner Ç G, Ergür B U, et al. The Effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in the rat model of intra-abdominal sepsis [J]. *Sci World J*, 2013, 2013(4): 292687.
- [6] Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, et al. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study [J]. *Ren Fail*, 2009, 31(1): 70-74.
- [7] Xu L, Bao H, Si Y, et al. Effects of dexmedetomidine on early and late cytokines during polymicrobial sepsis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(5): 507-514.
- [8] 姚星. 右美托咪定对术后认知功能障碍大鼠海马炎症反应的影响 [D]. 武汉: 武汉大学, 2013.
- [9] Cao X Z, Ma H, Wang J K, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(8): 1426-1432.
- [10] Kishikawa H, Kobayashi K, Takemori K, et al. The

- effects of dexmedetomidine on human neutrophil apoptosis [J]. *Biomed Res*, 2008, 29(4): 189-194.
- [11] Krugers H J, Karst H, Joels M. Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance [J]. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6(6): 571-578.
- [12] 潘宁. 依托咪酯对脓毒症大鼠全身炎症反应及肾上腺的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [13] Prokai L, Simpkins J W. Structure-nongenomic neuroprotection relationship of estrogens and estrogen-derived compounds [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 114(1): 1-12.
- [14] Morris R G. Spatial localization does not depend on the presence of local cues [J]. *Learn Motiv*, 1981, 12: 239-260.
- [15] 封敏, 卢圣锋, 张承舜, 等. 国内大鼠 Morris 水迷宫实验现状与分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, (11): 2170-2172.
- [16] 王俊亚, 张冬梅. Morris 水迷宫实验的测试方法介绍及注意事项 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(21): 3289-3290.
- [17] 武强, 李露斯, 范文辉, 等. APP/PS1 双转基因 AD 传代小鼠的基因型鉴定及其行为学分析 [J]. 卒中与神经疾病, 2009, 16(5): 293-296.
- [18] Frick K M, Baxter M G, Markowska A L, et al. Age-related spatial reference and working memory deficits assessed in the water maze [J]. *Neurobiol Aging*, 1995, 16(2): 149-160.
- [19] 胡镜清, 温泽淮, 赖世隆. Morris 水迷宫检测的记忆属性与方法学初探 [J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(2): 117-119.
- [20] Anjum N, Tabish H, Debdas S, et al. Effects of dexmedetomidine and clonidine as propofol adjuvants on intra-operative hemodynamics and recovery profiles in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized comparative study [J]. *Avicenna J Med*, 2015, 5(3): 67-73.
- [21] Chen J J, Yan J Q, Han X P. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 489-494.
- [22] 沈社良, 钱江, 谢屹红, 等. 右美托咪定对体外循环心脏手术病人脑损伤的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(11): 1321-1324.
- [23] 霍江, 李强, 于颖群, 等. 丙泊酚和依托咪酯对脓毒症小鼠炎症反应与氧化应激的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(12): 1221-1223.
- [24] 朱志鹏, 周红梅, 路建, 等. 右美托咪定对严重烧伤患者围术期炎症因子的影响 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(12): 1944-1946.
- [25] 张洁茹, 朱虹燕, 苑野, 等. 右美托咪定对老年患者术后早期认知功能障碍的影响 [J]. 中国老年学, 2015, 35(5): 1264-1265.
- [26] 郭文龙, 宋畅. 不同剂量右美托咪定对妇科腹腔镜手术围术期炎症因子的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(4): 343-345.